

## Composition and method for reducing wrinkles

**Publication number:** JP62502546 (T)

**Publication date:** 1987-10-01

**Inventor(s):**

**Applicant(s):**

**Classification:**


- **international:** **A61K8/00; A61K8/34; A61K8/37; A61K8/58; A61K8/67; A61K8/73; A61K8/89; A61K8/891; A61Q19/00; A61Q19/08; C08L83/04; A61K8/00; A61K8/30; A61K8/72; A61Q19/00; A61Q19/08; C08L83/00; (IPC1-7): A61K7/00; A61K7/48**

- **European:** A61K8/58C; A61K8/67C; A61Q19/08

**Application number:** JP19860502455 19860417

**Priority number(s):** US19850725480 19850422

**Also published as:**

 US4826828 (A)

Abstract not available for JP 62502546 (T)

Abstract of corresponding document: **US 4826828 (A)**

PCT No. PCT/US86/00780 Sec. 371 Date Dec. 15, 1986 Sec. 102(e) Date Dec. 15, 1986 PCT Filed Apr. 17, 1986 PCT Pub. No. WO86/06275 PCT Pub. Date Nov. 6, 1986. Stable retinol compositions are disclosed. The compositions comprise retinol, a volatile silicone and a mutual solvent for the retinol and silicone. Preferred compositions contain retinol, cyclomethicone and ethanol. Where the retinol level in the compositions is between 0.005 and 1.0 weight percent, the compositions may be topically applied to the skin in areas where fine lines, wrinkles or other signs of aging exist. Such topical application results in a reduction in wrinkles and fine lines and improves skin quality. Where the compositions contain more than 0.005 to 1.0 weight percent retinol they may be diluted with cosmetically acceptable carriers or vehicles, preferably water in oil emulsions to reduce the retinol level and topically applied.

.....  
Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

⑤ 公表特許公報 (A)

昭62-502546

⑥ 公表 昭和62年(1987)10月1日

⑦ Int. Cl. \*

識別記号

庁内整理番号

審査請求 未請求

A 61 K 7/00  
7/48

7306-4C  
5971-4C

予備審査請求 未請求

部門 (区分) 3 (2)

(全 11 頁)

⑧ 発明の名称 しわを減少させる組成物及び方法

⑨ 特 願 昭61-502455

⑩ 出 願 昭61(1986)4月17日

⑪ 翻訳文提出日 昭61(1986)12月10日

⑫ 国際出願 PCT/US86/00780

⑬ 国際公開番号 WO86/06275

⑭ 国際公開日 昭61(1986)11月6日

⑮ 優先権主張 ⑯ 1985年4月22日 ⑰ 米国 (U S) ⑱ 725480

⑲ 1985年3月28日 ⑳ 米国 (U S) ㉑ 845256

⑳ 発 明 者 ワイルモット、ジェイムズ エ アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07480、ウエスト ミルブ  
ム  
㉑ 発 明 者 ブナイデン、アレキサンダー アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10947、スロウトスバーク、ジ  
ビー  
㉒ 出 願 人 エイボン プロダクツ インコ アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10019、ニューヨーク市、ウエ  
ーボレイテッド スト フィフティセブンス ストリート、9 番  
㉓ 代 理 人 弁理士 河 野 昭  
㉔ 指 定 国 A U, D E (広域特許), F R (広域特許), G B (広域特許), I T (広域特許), J P, U S

請 求 の 範 囲

1. レチノール、揮発性シリコン第1項記載のレチノール及び揮発性シリコンの共通の基剤よりなる組成物。
2. 揮発性シリコンがシクロメタコーンである請求の範囲第1項記載の組成物。
3. 共通の溶媒がエタノールである請求の範囲第1項記載の組成物。
4. シリコンが共通の溶媒の重量比が6:4.9である請求の範囲第1項記載の組成物。
5. レチノール;  
少なくとも2.0重量%のシクロメタコーン;  
2.5〜3.0重量%のエタノール;及び  
0〜1.5重量%の皮膚軟化剤  
よりなる請求の範囲第1項記載の組成物。
6. 0.005〜1.0重量%のレチノールを含む請求の範囲第5項記載の組成物。
7. 0.01〜0.50重量%のレチノールを含む請求の範囲第5項記載の組成物。
8. 1.0重量%より多いレチノールを含む請求の範囲第1項記載の組成物。
9. 請求の範囲第8項記載の組成物更にレチノールのレベルを0.005〜1.0重量%に低下させるのに充分な量の化粧品製造上許容しうる媒剤よりなる組成物。

10. 媒剤が油中水型エマルジョンである請求の範囲第3項記載の組成物。
11. 油相対水相の重量比が約1:2である請求の範囲第10項記載の組成物。
12. 0.1〜1.0重量%のレチノール;及び  
1.5〜3.5重量%のシクロメタコーンを含む請求の範囲第9項記載の組成物。
13. 請求の範囲第6, 7, 9, 10, 11又は12項記載の組成物を局所的に皮膚に適用することよりなる皮膚のしわを減少させる方法。
14. レチノール組成物が適用されるのと実質的に同時に皮膚に皮膚モイステアライザーを適用することによりさらになる請求の範囲第13項記載の方法。
15. 請求の範囲第6, 7, 9, 10, 11又は12項記載の組成物の皮膚モイステアライジング成分を含むことによりさらになる請求の範囲第14項記載の方法。
16. グリサクリル重合体、ペトロラタム、エテルヘキシルパルミテート及びヒアルロン酸ナトリウム塩よりなる群から選ばれたモイステアライジング成分よりさらになる請求の範囲第9項記載の組成物。

## 明 細 書

## しわを減少させる組成物及び方法

本出願は、1986年3月28日に出願された先願の米国特許出願第845,256号のコンチヌエーション・イン・パートであり、該出願は次に1988年4月22日に出願された先願の米国特許出願第725,480号のコンチヌエーション・イン・パートであり、該出願はさらに既出放案された1985年2月15日に出版された先願の米国特許第702,328号のコンチヌエーション・イン・パートである。

## 発明の背景

本発明は、皮膚に局所的に適用されるときしわを消滅させそして他の有利な効果を生じさせるレチノールを含む安定な組成物に関する。それは、ヌイスマチアライザーと組合わせて又はそれを含む組成物の使用に関する。

レチノール(ビタミンA)は、有利な皮膚の効果を生じさせると思われているが、局所用の適用に達した組成物中に入り込むことができなかった。レチノールが安定な形で処方され、その上刺激する副作用が殆どない化粧品ベース中で局所的に投与されることが分った。さらに、本発明により教示されるように局所的に適用されるとき、レチノールは肌の細いすじ及びしわを消失させ、皮膚の弾力性を増大し、孔の大きさを縮めそして皮膚のテクスチャを改善する。

つた。0.095〜1.0重量%のレチノールを含む組成物は、肌の細いすじ及びしわを、刺激作用が殆どないに、減少させる。

本発明の安定なレチノール組成物は、揮発性シリコンを含む媒体中で処方される。

このような媒体により、有利な効果を達成するのに必要なレチノールのレベルが最低にされ、そしてレチノールによる皮膚への刺激効果の可能性は、大きく減少する。その上、レチノールは、他の従来の化粧品組合物とは対照的に、本発明のシリコン含有組成物中で処方されるとき、安定である。

本発明の組成物は、0.095〜1.0重量%のレチノールを含むアルコールローションとして処方され、その場合それらは皮膚に適用されるか、又はより多いレベルのレチノールを含むより濃いアルコールローションとして処方され、その場合適用前にそれらは化粧品製造上許容しうる担体により0.095〜1.0重量%のレチノールのレベルへ希釈される。本発明の処方において、水は好ましくは最低又は除去されて、レチノールの安定性を最大にし、しかも水と油との分離の可能性を最低にする。2より多い水は存在してはならない。

本発明の組成物が、アルコールローションとしての適用に処方されるとき、揮発性シリコン及びレチノールの好ましい共通の溶媒は、エタノールである。好ましいシリコンは、揮発性の低粘度ポリシロキサン

## 発明の要旨

本発明は、肌のすじ及びしわを減少させその上皮膚の質を向上させる安定な化粧品組成物に関し、さらにその組成物を用いる方法に関する。組成物は、共通の溶媒による揮発性シリコン担体と組合わさったレチノールよりなる。最適な安定性及び有効性をもたらす好ましい組成物は、揮発性シリコン例えばシクロメチコン、共通の溶媒としてエタノール並にレチノールを含むものである。皮膚に適用されるとき、組成物は0.095〜1.0重量%のレチノールを含む。皮膚に適用される最も好ましい組成物は、0.01〜0.99重量%のレチノールを含む。本発明の安定な組成物は、より濃いレベルのレチノールを用いて処方され、そして化粧品製造上許容しうる担体により、皮膚への適用への適切なレベルのレチノールへ希釈されよう。組成物は、さらにヌイスマチアライザーを含むか又はそれとともに適用されて、組成物の有利な効果及び感応的な美しさを増大させよう。

## 発明の詳細な説明

揮発性シリコン媒体中のレチノールを含む化粧品組成物が、安定であり、そして局所的に適用されるとき細いすじとしわを減少させるその上皮膚の質に有利に影響することが分った。さらに、安定なレチノール組成物が、揮発性シリコン担体並にシリコンとレチノールとの共通の溶媒を用いて処方されることが多い。例えばシクロメチコン(シクロメチコンテトラマー及びペンタマーを含む)である。アルコールローション処方において、レチノールのレベルは、最も好ましくは0.19〜0.99重量%である。シリコン対共通の溶媒の重量比は、シクロメチコンテトラマーがシリコンでありそしてエタノールが共通の溶媒であるときに、好ましくは約6:4.5である。そのレベルで、安定性、安定性及び美しさが最適になる。安定性のために、シリコンは、アルコールローション組成物の少なくとも20重量%でなければならない。エタノール又は他の共通の溶媒例えばイソプロピルアルコールは、シリコン及びレチノールと組合わさるのに十分な量で存在し、しかも涙、刺激又は他の苦しみが観察されるレベルを超えてはならない量で存在すべきである。一般に、25〜60重量%の間のレベルのエタノールが、用いられよう。

アルコールローション組成物は、さらに薬理的な効果例えば痒み及び腫脹のための薬化剤並に皮膚軟化剤を含んでもよい。存在しうる皮膚軟化剤は、アルコールローションと混合しうるすべての種類の皮膚軟化剤を含む。好ましい皮膚軟化剤は、エチルヘキシルパルミタート、ネオペンチルグリコールジカブレート及びエタレンジリコールジカブレートを含む。その量は、刺激並にシリコン及び溶媒との相溶性に依存する。1%重量%以内のレベルが、一般に用いられよう。

紫外線吸収剤又はサン・スクリーン、抗酸化剤などは、又本発明の組成物中に存在して、劣化に対するレチノールの安定性を増大させよう。アルコールローション処方用に用いられる紫外線吸収剤の例は、オクチルジメチルPABA及びベンゾフェノン-8を含む。適当な抗酸化剤及び保存剤の例は、ブチル化ヒドロキシトルエン、BHA、イミダゾリン尿酸及びメチルパラベンを含む。酸化剤は全体の組成物と相溶しうるもの例えばペントン、疎水シリカ及びエチルセルロースである。染料、香料及び他の化粧品添加物は、それらが組成物の任意の成分と反応せず、その上組成物の均一性を妨げない限り、もし所望ならば、存在しよう。本発明の安定なレチノール/シリコーン組成物は、固い形で処方され、即ち安定性を失うことなく高いレベルのレチノールと処方されよう。しかしそのように処方されたとき本発明の組成物は、皮膚への適用時に希釈されてレチノールのレベルを0.005〜1.0重量%好ましくは0.01〜0.50重量%とする。好ましい実施では、希釈は油エマルジョン中の水により行われよう。このエマルジョンでは、アルコールローションに用いられる型のシリコーンが好ましい。シリコーンは、通常皮膚に適用される組成物の15〜35重量%そして最も好ましくは組成物の約20重量%である。

本発明の組成物の希釈用の適当なエマルジョンは、先ず揮発性シリコーンとシリコーンジメチコンコポ

リオールとを混合することにより形成されよう。エマルジョンの残りの成分例えば乳化剤、エマルジョン安定剤、保存剤及びサンスクリーンは水に溶解又は分散される。水性相は、次に非常に速く強く均一化をしつつシクロメチコン相へ加えられ、それを静置しうる粘度に達するまで続ける。

エマルジョンの水性相は、アルコールローションに示した型の保存剤を含むべきである。又エマルジョン安定剤例えば塩化ナトリウムも用いられることが望ましい。

水と油の相との相対的割合は、好ましくは2対1である。この点からの偏りは、システムの粘度に変化をもたらす。許容しうる変化の限界は、化粧品上許容しうる精度に依存する。

本発明の組成物が、記載された形のエマルジョン中で適用のための適い形で処方されるとき、エマルジョン及び組成物は、適用前にブレンドされる。用いられるエマルジョンの量は、本発明のレチノール組成物の濃度に依存する。例えば、もしレチノール組成物が4重量%のレチノールを含むならば、レチノールの重量%を0.005〜1.0の範囲又はさらに好ましくは0.01〜0.50の範囲に低下させるのに充分なエマルジョンを加えるべきである。

本発明の組成物は、固い形で処方されるとき、又本発明のレチノール組成物と混和しうる他の化粧品上許

容しうる組成又は媒体により、適用のための適切なレチノールのレベルへ希釈されうる。他の化粧品添加物は、それらがレチノールと反応せずして組成物と相溶しうるのであれば、適当な媒体と希釈されるとき、これらの組成物中又は本発明の組成物中の何れかで用いられよう。

前述の如く処方された組成物は、概して0.005〜1.0重量%好ましくは0.01〜0.50重量%のレチノールの適用をもたらす濃度で、皮膚に適用される。それらは、細いすじ、しわ、乾いた又は弾性のない皮膚又は大きな孔が見られる所に適用される。好ましくは、モイステュアライザーがレチノール組成物の適用とともに又はその後適用されて、組成物の適用にともなう乾燥の痛みを増大させ、そして組成物により達成されるしわの消失及び他の利点を増大させる。

又、モイステュアライジングの有効性が、レチノールを含む本発明の組成物において達成され、それにより別のモイステュアライザーの必要がない。それ故、本発明の好ましい組成物は、最終の処方の35重量%以内のレベルへアルコールローション又はシリコーンエマルジョンにより相溶しうるモイステュアライジング成分を含むように、処方されうる。本発明の好ましい組成物に用いられるのに適した好ましいモイステュアライジング成分は、グリファクリル重合体〔ルプラゲル(Luogel)〕、ペトロラサラム、エチルヘキシ

ルパルミテート及びヒアルロン酸ナトリウム塩よりなる群から選ばれよう。

毎日の適用により、皮膚のテクスチャ、色及び色調が改善しよう。しわ及び細いすじは、最小の刺激作用で減少しよう。

#### 実施例

下記の実施例は、本発明の説明並に本発明の組成物により達成されうる有利な効果の説明であり、それを限定するものと考えてはならない。

#### 実施例1

本発明による好ましいアルコールローション組成物は、下記の通り処方されたくすべての量は、重量%で示される。

下記を含むレチノイドのブレンドが処方された。

48.01264	ポリソルベート (Polysorbate) 20
48.01264	レチノール
3.00900	DH5
0.73900	BHA
0.09977	レチノールアセアート
0.09977	レチノールパルミテート
0.02484	カロテン
0.00024	アポカロチナール (Apocarotenol)

ブレンドをアルコールローションと組合わせて本発明の下記の組成物を形成した。

処 方 Ⅰ	
45.27776 %	シクロメタコーン テトラマー
35.00000 %	アルコールSD 40 B 無水
5.00000 %	エチルヘキシル パルミチート
5.00000 %	オクタル ジメチル PA6A
2.00000 %	ベンゾフェノン-3
2.00000 %	脱ミネラル水
2.00000 %	ネオペンチルグリコールジカプラート
1.50000 %	エチルセルローズ K5000
0.22000 %	ブチル化 ヒドロキソトルエン
1.00224 %	レチノイド ブレンド
計 100.00000 %	

### 実施例 2

好ましいエマルジョンを下記の如く処方した。本発明による透明レチノイド組成物は、下記の如く処方された。

レチノイドブレンド(実施例 1)	4.17900
BHT	0.16680
アルコールSD 40 B 無水	89.83880
シクロメタコーンテトラマー	52.32410

油中水型エマルジョンを下記の如く処方した。

1.00000 %	ステアリン ETO (20 μ) アルコール
1.00000 %	塩化ナトリウム
0.40000 %	メチルパラベン
0.22000 %	ブチル化ヒドロキソトルエン
1.00224 %	レチノイドブレンド
0.17600 %	ジヤーマール
計 100.00000 %	

### 実施例 3

下記の成分(重量%)よりなる市販のビタミンAアルコールブレンド(レチノールブレンド)を得た。

ポリソルベート 20	48.125
レチノール	48.125
BHT	3.000
BHA	0.750
100.000 %	

これは、1 g 当たり約 150 万単位位のビタミンA活性を含む組成物を生成した。このレチノールブレンド又は組成物を導いて下記のテスト処方を作った。

	アルコール ローション	エマルジョン
アルコールSD 40 B 無水	35.00000	4.00000
ベンゾフェノン-3	2.00000	

シクロメタコーン テトラマー	11.36300
シクロメタコーン ペンタマー	5.88180
シクロメタコーン/ジメタコーン コポリオール	11.36300
脱ミネラル水	64.01970
塩化ナトリウム	1.13040
メチルパラベン	0.45460
ステアリン ETO (20 μ) アルコール	1.13040
トリエタノールアミン 99 %	1.25000
フェニルベンズイミダゾール	2.27270
BHT	0.22730
ジヤーマール (Garnier) (サフロン・ラザラ	0.20000
トリーズ (Suliton Laboratories))	

適用前、濃いレチノイド組成物及びエマルジョンをブレンドして、皮膚への適用に適した下記の組成物を形成する。

処 方 Ⅱ	
57.12405 %	脱ミネラル水
16.97770 %	シクロメタコーンテトラマー
10.00000 %	シクロメタ/ジメタ コポリオール 90/10
5.00000 %	シクロメタコーンペンタマー
4.00000 %	アルコールSD 40 B 無水
2.00000 %	フェニルベンズイミダゾール-5-スルホ酸
1.10000 %	トリエタノールアミン 99 %

ネオペンチルグリコールジカプラート	2.00000	
脱ミネラル水	2.00000	50.50000
エチルセルローズ K5000	1.50000	
シクロメタコーンテトラマー	45.86000	18.00000
エチルヘキシルパルミチート	5.00000	
オクタル ジメチル PA6A	5.00000	
ビタミンAアルコールブレンド	1.00000	1.00000
無機シリカ	1.00000	
シクロメタコーンペンタマー		5.00000
シクロメタコーン/ジメタコーン コポリオール		10.00000
塩化ナトリウム		1.00000
メチルパラベン		0.40000
ステアリン ETO (20 μ) アルコール		1.00000
トリエタノールアミン 99 %		1.10000
フェニルベンズイミダゾール		2.00000

スプリット・フェース・テストを、前述の下記の処方を用いることにより、下記の如く行つた。20 ~ 39 才の 12 人の女性に、テスト処方の一つを彼女らの顔の一つの側に、そして他のものを他の側に 8 週間毎日 1 回適用した。モイスチュアライザーであるリツテ・モイスチュア・クリーム (Rich Moisture Cream) (アーボン (Arvon)) を、テスト処方の適用後にレチノール処置領域の両方に適用した。顔のそれぞれの

特表昭62-502546 (5)

側の皮膚を、テスト開始前及び8週間のテスト期間後に5ずつそつた。テスト後の皮膚のそりは、12人の女性の中9人で、テスト前のそれらよりも良い条件にあることが、観察された。これら9人の女性の皮膚は、テスト前よりもテスト後に、密になりその上さらに堅つていた。2種のテスト処方の効果の間には、見立つた差はなかつた。

実施例4

ライノ・マックスの皮膚の研究を行つて、表皮の構造を正常化するレチノールの有効性を測定した。ライノ・マックスは、一般にしかのよつたたるんだ皮膚を有する。ライノ・マックステストは、表皮に対する組織物の効果を示すためのモデルとして用いる。テストにおいて、それぞれの群の7匹のマックスを、連続8週間、5日/週処置した。5群のマックスを処置した。処置剤は、レチノールブレンドなしの実施例1及び2の処方A及びBの媒体に類似したため、そしてレチノールブレンドの入つたこれらの媒体のそれぞれであり、レチノール含量は0.10、0.25及び0.50重量%の濃度であつた。併に、4種のシリコンエマルジョンが以下のものを食んだ。

シクロメタコーンペンタマー	5.00000	3.00000	5.00000	5.00000
シタエメタコーンテトラマー	17.50000	16.97300	16.97300	16.97300
シタエメタ/シメタロポリオール	10.00000	10.00000	10.00000	10.00000
脱ミネラル水	59.50000	59.50000	59.50000	59.50000
塩化ナトリウム	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000
メチルパラベン	.40000	.40000	.40000	.40000
ステアシルエーテル(20%) アルコール	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000
トリエタノールアミン99%	1.10000	1.10000	1.10000	1.10000
フェニルペンシイミダゾール -5-スルホ	2.00000	2.00000	2.00000	2.00000
アルコールSD40B無水	2.50000	2.50000	2.50000	2.50000
ビタミンAアルコールブレンド	.....	.20000	.50000	1.00000
カロチノイド溶液	.....	.02500	.02500	.02500
ビタミンA パルミテート	.....	.00100	.00100	.00100
ビタミンA アセテート	.....	.00100	.00100	.00100

4種のアルコールローション処方は、以下のものを食んだ。

	1	2	3	4
アルコールSD40B無水	35.00000	35.00000	35.00000	34.50000
エタールヘキシルパルミテート	5.00000	5.00000	5.00000	5.00000
ベンゾフェノン-3	2.00000	2.00000	2.00000	2.00000
オクタールジメチル PABA	5.00000	5.00000	5.00000	5.00000

ネオペンチルグリコール ジカブレート	2.00000	2.00000	2.00000	2.00000
脱ミネラル水	2.00000	2.00000	2.00000	2.00000
エタールヘキシルパルミテート	1.50000	1.50000	1.50000	1.50000
ブチル化ヒドロキシトロン	.20000	.22000	.22000	.22000
シクロメタコーンテトラマー	45.00000	45.75300	45.75300	45.75300
シリカ-糖類	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000
カロチノイド溶液	.....	.02500	.02500	.02500
ビタミンA アセテート	.....	.00100	.00100	.00100
ビタミンA パルミテート	.....	.00100	.00100	.00100
ビタミンA アルコールブレンド	.....	.20000	.50000	1.00000

処置期間中の皮膚の状態を目で観察すると、レチノールを含む処方により処置された群のマックスでは、特徴的な表皮の原の構造の減少が見られた。しわ及びたるみのこのような変化は、媒体だけで処置されたマックスでは観察されなかつた。

実施例5

太陽光線そして特にその紫外線の成長に曝されることにより生ずる皮膚への損傷を減少させる、本発明のレチノール処方の有効性のテストを行つた。テストは、無毛のマックスを用いて行われた。60匹のマックスを20分間の紫外線に10週間かけて1週3日曝した。次に、マックスをそれぞれ5匹ずつの4群に分けた。各群を以下の4種の組成物の一つにより処置した。

エマルジョン		
シクロメタコーンペンタマー	5.00000	5.00000
シクロメタコーンテトラマー	16.97300	17.50000
シタエメタ/シメタロポリオール	10.00000	10.00000
脱ミネラル水	59.50000	59.50000
塩化ナトリウム	1.00000	1.00000
メチルパラベン	.40000	.40000
ステアシルエーテル(20%)アルコール	1.00000	1.00000
トリエタノールアミン 99%	1.10000	1.10000
フェニルペンシイミダゾール	2.00000	2.00000
アルコールSD40B無水	2.50000	2.50000
ビタミンAアルコールブレンド	1.00000	
カロチノイド溶液	.02500	
ビタミンA パルミテート	.00100	
ビタミンA アセテート	.00100	

アルコール溶液

アルコールSD40B無水	34.50000	35.00000
エタールヘキシルパルミテート	5.00000	5.00000
ベンゾフェノン-3	2.00000	2.00000
オクタールジメチル PABA	5.00000	5.00000
ネオペンチルグリコールジカブレート	2.00000	2.00000

特表昭62-502549 (6)

脱ミネラル水	2,00000	2,00000
エタノール・アルコール 50000	1,50000	1,50000
BHT	.22000	.20000
ジクロロメチコン テトラマー	45.75360	45.30000
藻類シリカ	1,00000	1,00000
カロチノイド溶液	.02500	
ビタミンAアセテート	.00100	
ビタミンA パルミテート	.00100	
ビタミンA アルコールブレンド	2,00000	

処置は、5週間毎日行われた。それぞれ4匹のマウスの他の4群を同様に10週間処置した。

処置後、紫外線誘発損傷の皮膚の回復を観察した。レチノール含有処方により処置されたマウスの皮膚は、何れかの媒体により処置されたマウスの皮膚よりも2倍以内の大きな回復の術を有した。このより大きな回復は、皮膚の肉眼による改善と相関する。それは、レチノールによる同様な処置の下で、ヒトの皮膚がすじ及びしわの減少を示すことが予想されうることである。

#### 実施例6

目の目尻のしわ、すじ及びしわの肉眼による消失及び皮膚のテクスチャの改善をもたらすレチノールの能力を測定するために、6ヶ月間の研究を行った。テストは、テストの人の半分に処方Aを適用し他の半分に処方Bを

用いる、スプリット・フェースの基準により行われた。

	5	8
ジクロメチコン テトラマー	15,00000	45,30000
ジクロメチコンペンタマー	5,00000	.....
ジクロメチコンヘキサマー	10,00000	.....
90/10		
脱イオン水	59,30000	2,00000
酸化ナトリウム	1,00000	.....
メチルパラベン	.40000	.....
ステアリルアルコール(20%)アルコール	1,90000	.....
トリエタノールアミン 99%	1,10000	.....
フェニルベンズイミダゾール-5-スルホン酸	2,60000	.....
アルコール 80/40 無水	4,00000	35,00000
ビタミンAアルコールブレンド	1,60000	1,00000
ブチル化ヒドロキシトルエン	.....	.20000
エタノール・アルコール 50000	.....	5,00000
ベンゾフェノン-3	.....	2,60000
セクチルジメチル PA8A	.....	5,60000
ネオペンチルグリコールジカプラート	.....	2,00000
エタノール・アルコール 50000	.....	1,50000
シリカ-藻類	.....	1,00000

目尻のしわ、目の下の領域、頬及び口唇を処置した。適用は、1日1回行われた。

テストの開始後2ヶ月以内、レチノール処方の利点は明らかであった。皮膚のテクスチャの改善が、パネリストの目尻のしわ及び頬の領域で観察された。目尻のしわ及び目の下の領域の細いすじの軟化又は弱かさも又認められた。

3ヶ月の終りに、目尻のしわ及び目の下の領域のすじの減少が、2ヶ月間の終りよりも多くのパネリストに見られた。又、3ヶ月と3ヶ月との間の研究に、目尻のしわ及び頬の領域の皮膚のテクスチャに、大きな改善があつた。さらに、目の下のテクスチャの改善及び目尻のしわ、目の下そして頬の領域のかきつきの減少も明らかであった。

処置の4ヶ月後に、本発明の処方により処置された皮膚の領域は、顕著な改善を示した。皮膚のかきつき及びテクスチャは、4種のすべての処置領域で改善した。すじ及びしわは、目尻のしわ、目の下そして頬の領域で減少した。目尻のしわ及び目の下の領域の皮膚は、又堅さで顕著な改善を示した。

処置6ヶ月の終りに、本発明の処方の有効性は、完全に明らかであった。口唇の領域を除いて、処置された皮膚のテクスチャに肉眼による改善があり、そして処置された皮膚は、明らかに触れて滑らかであった。又、目尻のしわ及び目の下の領域における細いすじ及

び/又はしわの数の明らかな減少があり、より少ない程度ではほにもあつた。

#### 実施例7

本発明による油中水型エマルジョンを下記の如く処方した。

	%
揮発性シリコン テトラマー	15.0
揮発性シリコン ペンタマー	5.0
ジメチコン ロボリオール	10.0
水	充分量
ユーロレックス(Eusolux) 232	2.0
YEA 593	1.2
酸化ナトリウム	1.0
エタノール	4.0
レチノイドブレンド 1.5%単位(実施例1)	1.0
グリンジ(Grijze) 7.5(20)エトキシル化ステアリルエーテル	1.0

この組成物は、優れた美的な性質を有しそしてレチノールは目的とする使用期間中この媒体中で十分に安定である。その有効性は、実施例4に記載したライノ・マウスのテストにより立証された。

#### 実施例8

本発明の組成物中のレチノールの安定性をテストした。テストされた処方Aは、次の通りであつた。

処 方 C	
シクロメチコン-テトラマー	58.1482
無水アルコール	33.8333
レチノイドブレンド	8.3520
BHT	0.1656
	100.0000 %

処 方 D	
シクロメチコン-テトラマー	48.500
無水アルコール	35.000
エチルヘキシル パルミテート	5.000
オクタシルジメチル FABA	5.000
ベンゾフェノン-3	2.000
ネオペンチルジカプロート	2.000
脱ミネラル水	2.000
BCE-5000	1.500
レチノールブレンド	1.000
微細シリカ	1.000
	100.000 %

処 方 E	
シクロメチコン-テトラマー	39.00
レチニル パルミテート	0.005
レチニル アセテート	0.005
	100.000 %

処 方 F	
無水アルコール	50.00
シクロメチコン-テトラマー	22.00
オクタシルジメチル FABA	8.00
エチルヘキシル パルミテート	8.00
ベンゾフェノン-3	2.00
ネオペンチルジカプロート	2.00
脱ミネラル水	2.00
ヒドロキシプロピルセルロース	1.30
レチノールブレンド	0.50
BHT	0.20
	100.00 %

処 方 G	
無水アルコール	55.50
シクロメチコン-テトラマー	22.00
オクタシルジメチル FABA	8.00
エチルヘキシル パルミテート	5.00
ベンゾフェノン-3	3.00

無水アルコール	40.00
レチノイドブレンド	10.00
BHT	0.20
	100.00

処 方 H	
シクロメチコン-テトラマー	69.53
無水アルコール	20.00
レチノールブレンド	10.00
BHT	0.20
カロチノイド溶液	0.25
レチニルパルミテート	0.02
レチニル アセテート	0.01
	100.00 %

処 方 I	
シクロメチコン-テトラマー	34.765
エチルヘキシルパルミテート	25.000
オクタシルジメチル FABA	23.000
無水アルコール	19.000
レチノールブレンド	5.000
カロチノイド溶液	0.125
BHT	0.100

ネオペンチルジカプロート	2.00
脱ミネラル水	2.00
ヒドロキシプロピルセルロース	1.30
レチノールブレンド	1.00
BHT	0.20
	100.00 %

前述の処方を用いたレチノールブレンドは、実施例 3 のビタミン A アルコールブレンドと同一であり、即ち以下の通りであつた。

ポリソルベート 20	48.125
レチノール	48.125
BHT	2.000
BHA	0.750
	100.000 %

前述の処方を用いたレチノイドブレンドは、次の通りであつた。

ポリソルベート 20	48.01254
レチノール	48.01256
BHT	2.00000
BHA	0.75000
レチニルパルミテート	0.00977



表 62-502546 (8)

レチニルアセテート	0.03972
カロチン	0.02494
アポカロチナール (Apo-carotenal)	0.00024
	100.00000 多

カロチノイド類は、次の通りであつた。

エチルヘキシル パルミテート	98.988
ベータ・カロチン	1.060
カンタリジン	0.002
アポカロチナール	0.010
	100.000 多

結果は、次の通りであつた。

約 3.8 倍 (± 0.07)

通	C	D	E	F	G	H	I
0	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
1	.....	92 多	90 多	94 多	103 多	104 多	102 多
2	99 多	88 多	98 多	97 多	103 多	110 多	98 多
3	102 多	81 多	.....	.....	.....	.....	.....

アルコール 80/40 無水	83.3333
シクロメチコン テトラマー	66.2222
ベータ・カロチン	0.0023

造り水型エマルジョンを次の如く処方した。

シクロメチコン テトラマー	7.38500
シクロメチコン ペンタマー	3.07800
シクロメチコン/ジメチ コポリオール 90/10	33.30360
ベトログラム	5.66180
エチルヘキシル パルミテート	5.66180
脱ミネラル水	36.15350
塩化ナトリウム	1.18640
メチルパラベン	0.45450
ステアリン酸 (20%) アルコール	1.13640
グリセリン重合体 (ムブラゲル)	22.72730
ヒアルロン酸ナトリウム塩	0.03110
トリエタノールアミン 95 多	1.35000
フェニルペンシイミダゾール-5-スルホン	2.27270
ブチルヒドロキシトルエン	0.22730
シヤーマール	0.20000

前の実施例におけるように、造り水、真レチノール組成物及びエマルジョンをともにブレンドして、皮膚への局所適用に適した下記の組成物を形成した。

4	100 多	.....	.....	97 多	104 多	108 多	87 多
6	101 多	80 多	88 多	83 多	100 多	.....	.....
8	97 多	79 多	.....	80 多	95 多	94 多	95 多
12	.....	82 多	93 多	89 多	97 多	87 多	94 多

全 量

処 方

通	C	D	E	F	G	H	I
0	100 多	100 多	100 多	100 多	100 多	100 多	100 多
1	.....	.....	.....	.....	.....	108 多	100 多
2	.....	101 多	.....	.....	.....	112 多	101 多
3	102 多	94 多	.....	.....	.....	.....	.....
4	101 多	.....	.....	.....	.....	104 多	99 多
6	100 多	98 多	.....	.....	.....	.....	.....
8	99 多	96 多	.....	.....	.....	106 多	104 多
12	99 多	87 多	98 多	98 多	101 多	102 多	99 多

実施例 9

別の好ましいエマルジョンを、下記の如く本発明により組成物を形成することにより処方した。

レチノイドブレンド (実施例 1)	0.1746
WET	0.1666

処 方

脱ミネラル水	81.61508
グリセリン重合体 (ムブラゲル)	26.66620
シクロメチコン テトラマー	14.45792
シクロメチコン/ジメチ コポリオール 90/10	10.90000
シクロメチコン ペンタマー	3.50064
ベトログラム	5.00000
エチルヘキシル パルミテート	5.00000
アルコール 80/40 無水	4.30000
フェニルペンシイミダゾール-5-スルホン	2.50000
トリエタノールアミン 95 多	1.36400
ステアリン酸 (20%) アルコール	1.00000
塩化ナトリウム	1.00000
ヒアルロン酸ナトリウム塩	0.04500
メチルパラベン	0.40000
ブチルヒドロキシトルエン	0.22000
レチノイドブレンド (実施例 1)	0.02088
シヤーマール	0.17800
ベータ・カロチン	0.00028
	100.00000 多

この組成物 (処方) 及び下記の実施例 10 のそれが、セイスチヌアライジング成分例えばグリセリン重合体 (ムブラゲル)、ベトログラム、エチルヘキ

ジアルミテート及びヒアルロン酸ナトリウム塩を含むであることを注意すべきである。

#### 実施例 10

下記のエマルジョン処方を用いてスピリット・フェースのテストを行った。

親ミネラル水	32.07848
グリアクリル重合体 (ルプラゲル)	20.00020
シクロメチコン テトラマー	14.45852
シクロメチ/ジメチ コポリマー 90/10	10.00000
シクロメチコンペンタマー	3.50064
ペトロラチウム	5.00000
エタールヘキシル パルミテート	5.00000
アルコール 8D 40E 加水	4.00000
アミノールペンタイミダゾール-6-スルホ酸	2.00000
トリエタノールアミン 99%	1.10000
メタアリル BTO (20%) アルコール	1.00000
塩化ナトリウム	1.00000
ヒアルロン酸ナトリウム塩	.04500
メチルパラベン	.40000
ブチル化ヒドロキシトルエン	.22000
レチノイドブレンド (実施例 1)	.02000
シアーモール	.17600
ベータ・カロチン	.00028

シクタタンスの読み) ことをデータは明らかに示した。その上、顔の未処置のコントロール側では相対水分量が低下したが、テスト側では増大した。従つて、角質層の電導性の定量的な測定及び証明は、顔の皮膚の水分量の顕著な増大を示した。

#### 実施例 13

皮膚の生物力学的性質に対する実施例 9 の処方 J の有効性は、皮膚内の押圧計により評価された。13 人のパネリストの顔面の 1箇所及び 10 人のパネリストの胸の 1箇所を、処方 J の組成物により処置した。処置側の顔面及び胸をそれぞれ未処置のコントロールとして用いた。単一又は重複した適用を 7 日以内の使用期間中に測定した。この研究からの結果は、製品が皮膚の生物力学的性質に変化を生じさせることを示した。製品の適用直後、皮膚の伸張性/弾性に 3.6% の改善、持続した製品の適用後 3 時間以内に 2.8% の改善があった。すべてのこれらの値は、統計上有意であった。

#### 実施例 14

表皮の細胞のターンオーバーの速度を増大させるレチノール含有組成物の能力のテストを行った。ヒトの表皮は細胞の更新システムを示し、充分に分化した細胞 (角質細胞) が連続的に皮膚の表面からはげ落ちていく。このシステムは一定の状態で動いているため、脱落した細胞のこの損失は、発芽細胞層における新しい細胞の生成によりバランスされなければならない。この

30〜34才の 15 人の女性に 6 週間毎日 2 回夜寝る前の顔の一部分にテスト処方と適用し、他の側は未処置のままとした。主な観察の皮膚病変が、皮膚のすじの減少並に顔の皮膚の外観及び触覚 (テクスチャ) の改善を含む顔の老化のサインの出現の明白な低下を観察した。

#### 実施例 15

実施例 10 の研究に参加したパネリストは、皮膚の表面のレプリカのデジタル・イメージ・プロセッシング (イメージ・アナリシス (Image Analysis)) により、そして皮膚表面の粗らかさの程度を測るオブテカル・プロファイロメトリー (Optical Profilometry) により、顔のすじの改善を計器を用いて評価された。製品を 6 週間用いた後に、イメージ・アナリシスにより測定して皮膚のすじの 2.6% の減少、そしてオブテカル・プロファイロメトリーにより皮膚の粗らかさの 4.1% の改善がみられた。

#### 実施例 12

角質層を破れる電流の能力は、角質の水分量の顕著的な測定をもたらす。実施例 10 の研究に参加したパネリストは、180°インピーダンス/コンダクタンス計を用いて、モイスタニファイゼーションによって評価された。最後の製品の適用と皮膚のコンダクタンスの測定との間には、少なくとも 12 時が経過した。処置された側がより水分が多いくすべての測定時間で高いコ

システムにおいて測定するのに特に重要な一つのパラメータは、遷移時間 (コンパートメントを通過するのに連続的に要求される時間) である。細胞は角質層を過る層として一致して移動するので、これは、この特別な場合、遷移時間がターンオーバー時間 (コンパートメントがそれ自体全く更新されるのに必要な時間) と等しいことを意味する。

角質層のターンオーバー時間が、生育不能の角質細胞には固く結合するが下の生存中の表皮細胞とは結合しない蛍光マーカーによりそれを示唆することにより、非侵襲的に測定されることが、従来の研究で示された。それ故、ワブド (Wadd) のランプの観察によりモニターされる染料が消失するのに必要な時間は、角質層のターンオーバー時間を示すことになる。それ故、染料が処置及び未処置の部位から消失するのに必要な時間の差は、表皮の更新を増大させる製品の能力の表示と考えられる。

25〜45才の 15 人の健康な女性のテストが、研究に参加した。一つの顔の部位を未処置とし、他を本発明による以下の組成の組成物により処置した。

親ミネラル水	52.08388
グリアクリル重合体 (ルプラゲル)	20.00020
シクロメチコンテトラマー	14.45852
シクロメチ/ジメチ コポリマー 90/10	10.00000

シクロメチコン ペンタマー	3.50064
ベトロナチウム	5.00000
エチルヘキシルノルミテート	3.00000
アルコール 80 40 無水	4.00000
フェニルベンジイミダゾール-5-スルホン	2.00000
トリエタノールアミン 99 級	1.10000
ステアリン酸 20 (20 μ) アルコール	1.00000
塩化ナトリウム	1.00000
ヒアルロン酸ナトリウム塩	.03960
メチルパラベン	.40000
ブチル化ヒドロキシトルエン	.22000
レチノイドブレンド(実施例 1)	.02088
ジメチール	.17600
ベータ-カロチン	.00028

2 週間の予備処置を行い、その間組成物を 1 日 2 回（週末を除く）テスト部位に適用した。塩化ダンシル染料を次に処置及び処置量の部位に投与した。次に 3 ～ 5 週間、処置部位への本組成物の 1 日 2 回の適用を続けた。

この研究の結果は、テスト製品が、処置しないものより約 2.5 倍表皮細胞の更新を増大させたことを示した。

実施例 15

	1	2	3	4
脱イネタル水	32.08388	32.08388	32.08388	32.08388
グリセリン重合体(ルプタゲル)	20.00020	20.00020	20.00020	20.00020
シクロメチコンテトラマー	14.44888	14.44888	14.44888	14.44888
シクロメチ/シメチ コポリマー 99/10	10.00000	10.00000	10.00000	10.00000
シクロメチコン ペンタマー	3.50064	3.50064	3.50064	3.50064
ベトロナチウム	5.00000	5.00000	5.00000	5.00000
エチルヘキシルノルミテート	3.00000	3.00000	3.00000	3.00000
アルコール 80 40 無水	4.00000	4.00000	4.00000	4.00000
フェニルベンジイミダゾール-5- スルホン	2.00000	2.00000	2.00000	2.00000
トリエタノールアミン 99 級	1.10000	1.10000	1.10000	1.10000
ステアリン酸 20 (20 μ) アルコール	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000
塩化ナトリウム	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000
ヒアルロン酸ナトリウム塩	.03960	.03960	.03960	.03960
メチルパラベン	.40000	.40000	.40000	.40000
ブチル化ヒドロキシトルエン	.22000	.22000	.22000	.22000
POE (20 μ) ノルピタンモノラサ レート	.08000	-----	-----	-----
ジメチール	.17600	.17600	.17600	.17600
レチノイドブレンド(実施例 1)	-----	.02088	.06013	.01644
ベータ-カロチン	-----	.00028	-----	-----

皮膚レチノイドの有効性をもたらす実施例 14 のレチノール含有組成物のテストを行った。組成物（実施例 14）を 7 週間 1 日 2 回 2.5 ～ 4.8 オウの 10 人の女性の胸上部の内側に適用した。表皮の断面をそつたバイオプシーを処置部位及び隣接した未処置のコントロール領域から採つた。レチノイドの効果の組織学的観察を主な臨床皮膚科医により行った。

レチノイドの効果はパネリストの 30 名で観察されたことをこの研究の結果は示した。これらの効果は、表皮の垂直な方向及び細胞の増殖における改善並びに細胞の大きさの値かな増大を含む。その上、パネリストの 25 名は、生着中の表皮の厚さの増大を立証した。実施例 16

ライノ・マウスの皮膚の研究を、表皮の増殖の平常化におけるレチノールの有効性を求めるために行った。ライノ・マウスは、通常しわのよつた、たるんだ皮膚を有する。ライノ・マウスのテストは、表皮に対する組成物の効果を示すモデルとして用いる。テストにおいて、7 匹のマウスのそれぞれの群を、連続 6 週間 5 日/週に亘り処置した。マウスの 3 群を処置した。処置剤は、レチノールブレンドなしの実施例 9 の処方 1 の媒体液に 0.005、0.01 及び 0.03 重量部の濃度のレチノール含量のレチノールブレンドを含むその媒体と同様であつた。特に、4 種のシリコーンニマルジロンは、以下のものを含んだ。

処置中の皮膚の状態の肉眼的による観察は、処置又は媒体のみで処置されたマウスの群と比べたとき、レチノール含有の本処方により処置されたマウスの群では、特徴的な表皮の細胞の明白な減少並びに生着中の表皮の厚さの増大を示した。

実施例 17

目尻のしわの領域の小さい数のすじを肉眼的に減少させる実施例 14 の処方 1 の有効性のテストを行つて、そのモイスマチファイジング能力を評価した。目尻のしわの領域のすじについて予めスクリーンされた 28 人の女性が、研究に参加した。パネリストには、顔の一部分のみに少なくとも 2 週間毎 2 回テスト製品を適用し、そして他の側を処置のままでしてコントロール部位とした。実施例 14 の組成物の適用後、処置した側を知らない別選をうけた野郎者が、顔の両方の側のパネリストのラインを測つた。この野郎の結果は、テスト製品のままた 7 日間の適用後に細いかなづいたすじの数及び深さが統計的に顕著に肉眼的に改善されたことを示した。

実施例 18

皮膚のかまつきを減少させる実施例 14 の組成物の能力のテストを行つた。手を繰返し石けんで洗滌したことにより皮膚のかまつきを示す 12 人のパネリストを選んで、この研究に参加させた。最初、パネリストは、石けんにより手を洗うことにより、かまつきの

